

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-509654

(P2014-509654A)

(43) 公表日 平成26年4月21日(2014.4.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4422 (2006.01)	A 6 1 K 31/4422	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-502834 (P2014-502834)	(71) 出願人	510302180
(86) (22) 出願日	平成24年3月30日 (2012. 3. 30)		ザ メディシNZ カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成25年12月2日 (2013. 12. 2)		アメリカ合衆国 O 7 0 5 4 ニュージャ
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/031449		ージー州 パーシッパニー シルバン ウ
(87) 国際公開番号	W02012/135617		エイ 8
(87) 国際公開日	平成24年10月4日 (2012. 10. 4)	(74) 代理人	100110766
(31) 優先権主張番号	61/470, 780		弁理士 佐川 慎悟
(32) 優先日	平成23年4月1日 (2011. 4. 1)	(74) 代理人	100133260
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 基子
		(74) 代理人	100164220
			弁理士 高橋 史織
		(74) 代理人	100169340
			弁理士 川野 陽輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 脳卒中損傷の低減に使用するための短時間作用型ジヒドロピリジン (クレビジピン)

(57) 【要約】

【課題】脳卒中患者、特に急性的に不安定な患者に、有効性と正確性（用量設定可能性）と安全性との最適なバランスを提供する降圧薬が必要とされている。

【解決手段】

本発明は、脳卒中損傷の低減および／または血圧の低下を必要とする脳卒中罹患対象において脳卒中損傷を低減および／または血圧を低下する方法であって、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物（好ましくは、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステル）を含む医薬組成物の有効量を前記対象に投与する工程を含む前記方法に関する。また、関連する医薬、医薬組成物および前記医薬の製造方法も提供される。

【選択図】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脳卒中罹患対象における脳卒中損傷の低減に有用な短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を有効量含む医薬。

【請求項 2】

脳卒中罹患対象における血圧の低下および脳卒中損傷の低減に有用な短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を有効量含む医薬。

【請求項 3】

前記短時間作用型ジヒドロピリジン化合物の血漿中半減期が 30 分未満である、請求項 1 または請求項 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

前記短時間作用型ジヒドロピリジン化合物が、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである、請求項 1 から請求項 3 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 5】

クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを 0.001～20 mg/mL 含む、請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】

エマルションである、請求項 1 から請求項 5 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 7】

前記エマルションが、脂質を 2～30% mg/mL 含む、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】

前記エマルションが、乳化剤を 0.2～2 mg/mL 含む、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 9】

抗菌剤、浸透圧調節剤、酸化防止剤および乳化助剤からなる群から選択される 1 または複数の薬剤をさらに含む、請求項 1 から請求項 8 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 10】

pH が 6.0～8.8 である、請求項 1 から請求項 9 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 11】

無菌プレフィルドシリンジ内に収容されている、請求項 1 から請求項 10 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 12】

短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と混合する工程を含む、脳卒中罹患対象における脳卒中損傷の低減に有用な医薬を製造する方法。

【請求項 13】

短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を、脂質、乳化剤および水と混合する工程を含む、脳卒中罹患対象における脳卒中損傷の低減に有用な医薬を製造する方法。

【請求項 14】

短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と混合する工程を含む、脳卒中罹患対象における血圧の低下および脳卒中損傷の低減に有用な医薬を製造する方法。

【請求項 15】

短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を、脂質、乳化剤および水と混合する工程を含む、脳卒中罹患対象における血圧の低下および脳卒中損傷の低減に有用な医薬を製造する方法。

【請求項 16】

前記短時間作用型ジヒドロピリジン化合物の血漿中半減期が 30 分未満である、請求項 12 から請求項 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

前記短時間作用型ジヒドロピリジン化合物が、クレビジピンまたはその薬学的に許容さ

10

20

30

40

50

れる塩もしくはエステルである、請求項 12 から請求項 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】

抗菌剤、浸透圧調節剤、酸化防止剤および乳化助剤からなる群から選択される 1 または複数の薬剤を添加する工程をさらに含む、請求項 12 から請求項 17 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】

混合物の pH を 6.0 ～ 8.8 に調節する工程をさらに含む、請求項 12 から請求項 18 のいずれかに記載の方法。

【請求項 20】

前記医薬を無菌プレフィルドシリンジ内に配置する工程をさらに含む、請求項 12 から請求項 19 のいずれかに記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2011 年 4 月 1 日に提出された米国仮出願第 61/470,780 号の利益を主張するものであり、この仮出願の内容は、その全体が、あらゆる目的のために、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

脳卒中は、血管が詰まるかまたは張り裂けることによる、脳への血液供給の断絶である。血液の流れが停止すると、脳は、酸素および栄養を得ることができず、脳細胞が死んで永続的な損傷を引き起こされる可能性がある。脳卒中の影響は、脳のどの部分が傷害を受けたか、またどれほど深刻に脳が冒されたかに左右される。非常に重篤な脳卒中は、突然死の原因となる場合がある。

20

【0003】

脳卒中後、数時間以内に、しばしば血圧が上昇する。180 mmHg を超えると血圧が 10 mmHg 増加するごとに、神経学的機能低下の危険性が 40 % 増加し、転帰不良の危険性が 23 % 増加する。Adams ら、Stroke 38:1655～1711、1670 (2007) (非特許文献 1)。血圧を低下させることで、脳卒中に起因する損傷（例えば、脳浮腫の形成、脳梗塞の出血性変化、血管損傷、および早期の脳卒中再発）を低減することができる。しかし、脳卒中患者の血圧を積極的に低下させることは、脳の虚血領域に対する灌流圧を低減することにより、神経学的悪化につながる場合がある。Adams ら、Stroke 38:1655～1711、1670 (2007) (非特許文献 1)。したがって、重度の血圧上昇によって心臓および他の生命維持器官に過度の緊張がかかる一方、この上昇した血圧を低下させると、既に受ける血液量が少なくなっている脳領域に向かう血流を低減させかねないので、脳卒中患者における血圧の制御にはジレンマがある。それゆえ、米国心臓協会は、急性虚血性脳卒中患者の動脈性高血圧は「血圧降下により神経学的悪化を引き起こされる場合、血圧を迅速に回復させる能力」を有する降圧薬を用いて処置することを、脳卒中罹患患者の過剰処置を回避する目的で、推奨している。Adams ら、Stroke 38:1655～1711、1670～1671 (2007) (非特許文献 1)。

30

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】Adams ら、Stroke 38:1655～1711、1670～1671

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、脳卒中患者、特に急性的に不安定な患者に、有効性と正確性（用量設定可

50

能性)と安全性との最適なバランスを提供する降圧薬が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、脳卒中罹患対象における脳卒中損傷の低減および／または血圧の低下のための、短時間作用性ジヒドロピリジン化合物の使用、ならびに短時間作用性ジヒドロピリジン化合物を含む医薬組成物または医薬に関する。

【0007】

脳卒中損傷の低減を必要とする脳卒中罹患対象において脳卒中損傷を低減する方法が提供される。また、血圧の低下および脳卒中損傷の低減を必要とする脳卒中罹患対象において血圧を低下および脳卒中損傷を低減する方法が提供される。これらの方法は、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を含む医薬組成物の有効量を、前記対象に投与する工程を含む。短時間作用型ジヒドロピリジン化合物の投与を中止すると、30分以内に対象の血圧を処置前のレベルに回復させることができる。短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、30分未満という短い血漿中半減期を有し得る。また短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、好ましくは、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである。

10

【0008】

当該方法は、前記医薬組成物の投薬量を、初回量から維持量まで複数回の投薬調節により用量設定する工程をさらに含むことができ、それによって対象における所望の血圧が達成される。投薬調節間の時間間隔は、5～10分であってよい。各投薬調節は、好ましくは2倍未満である。

20

【0009】

対象は、哺乳動物であり、好ましくはヒトである。対象は、重症の高血圧を有する場合がある。

【0010】

脳卒中は、虚血性脳卒中または出血性脳卒中であってもよい。虚血性脳卒中は、一過性虚血性発作であってもよい。出血性脳卒中は、頭蓋内出血に起因するものであってもよい。特に、頭蓋内出血は、脳内出血(ICH)であってもよい。

【0011】

脳卒中損傷は、神経学的悪化、脳傷害または死であってよい。脳卒中損傷は、永続的であってよい。

30

【0012】

本発明に係る方法において、医薬組成物は、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを0.001～20mg/mL、好ましくは0.5mg/mL含むものを挙げることができる。医薬組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤をさらに含むものであってよい。好ましくは、医薬組成物のpHは6.0～8.8である。

【0013】

医薬組成物は、エマルションであってよい。エマルションは、脂質を2～30%mg/mL、乳化剤を0.2～2mg/mL含むものであってよい。医薬組成物は、抗菌剤、浸透圧調節剤、酸化防止剤および乳化助剤からなる群から選択される1つまたは複数の薬剤をさらに含むものであってよい。

40

【0014】

本明細書に記載の各方法には、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を有効量含む医薬が用いられる。当該医薬は、対象において脳卒中損傷を低減および／または血圧を低下するために有用である。短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、好ましくは、血漿中半減期が30分未満である。より好ましくは、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである。

【0015】

本発明に係る医薬は、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステル(例えばクレビジピンブチラート)を、約0.001～20mg/mL、好ましくは0.

50

5 mg/mL 含むものを挙げることができる。当該医薬は、薬学的に許容される担体または希釈剤をさらに含むものであってよい。当該医薬は、脂質を 2～30 mg/mL、乳化剤を 0.2～2 mg/mL 含むエマルジョンであってよい。当該医薬は、抗菌剤、浸透圧調節剤、酸化防止剤および／または乳化助剤をさらに含むものであってよい。当該医薬の pH は 6.0～8.8 の範囲内である。

【0016】

脳卒中罹患対象における脳卒中損傷の低減および／または血圧の低下に有用な医薬を製造する方法が提供される。当該方法は、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と混合する工程を含んでもよい。また、当該方法は、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を、脂質、乳化剤および水と混合する工程を含んでもよい。当該方法は、さらに、抗菌剤、浸透圧調節剤、酸化防止剤および／または乳化助剤を添加する工程を含んでもよい。当該方法は、混合物の pH を 6.0～8.8 に調節する工程、および／または医薬を無菌プレフィルドシリンジ内に配置する工程をさらに含んでもよい。

【発明を実施するための形態】

【0017】

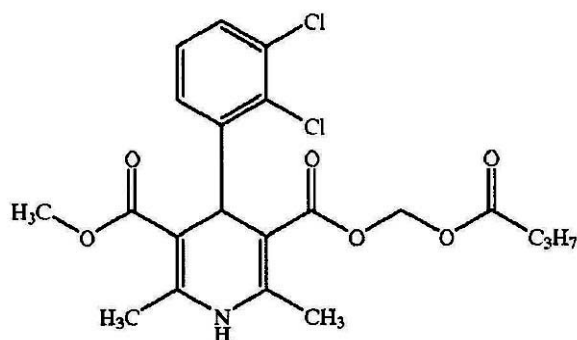
本発明は、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物であるクレビジピンが、脳卒中罹患患者における脳卒中損傷の低減および／または血圧の低下に有効であるという発見に基づく。特にクレビジピンは、米国脳卒中協会により脳卒中罹患患者に対する降圧薬に関して推奨されているような「血圧降下により神経学的悪化が引き起こされる場合、血圧を迅速に回復させる能力」を有している。クレビジピンは、有効性と正確性（用量設定可能性）と安全性との最適なバランスを提供するものである。

【0018】

クレビジピンは、ジヒドロピリジン L 型カルシウムチャネル遮断薬である。クレビジピンは、半減期が非常に短い（約 1 分）ことにより、迅速な活性の発現（2～4 分）、および迅速な活性の消失（5～15 分で活性が完全に消失）を示す。クレビジピンの化学構造を、式 I に示す。

【0019】

【化 1】



式 I

【0020】

本明細書で使用される用語「クレビジピン」は、式 I の化合物のほか、その互変異性、エナンチオマー性およびジアステレオマー性形態、ならびにそのラセミ混合物、これら以外のその化学的活性形態、ならびにこれらの化合物の薬学的に許容される塩、エステル、異性体、立体異性体、結晶形態および非晶質形態を包含する。詳細な一例は、クレビジピンブチラートである。これらの代替形態および塩、それらの製造方法、ならびに、それらを含む医薬組成物は、当該分野で周知であり、米国特許第 5,856,346 号、同第 5,739,152 号および同第 6,350,877 号、ならびに国際特許出願 PCT/US 09/004399 および PCT/US 09/52127 に記載されている。

【0021】

本発明は、脳卒中損傷の低減を必要とする脳卒中罹患対象における脳卒中損傷の低減の

ための方法、ならびに、血圧の低下および脳卒中損傷の低減を必要とする脳卒中罹患対象における血圧の低下および脳卒中損傷の低減のための方法を含め、様々な方法を提供する。これらの方法は、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を含む医薬組成物の有効量を前記対象に投与する工程を含む。短時間作用型ジヒドロピリジン化合物の一例は、クレビジピンである。他の短時間作用型ジヒドロピリジン化合物としては、米国特許第5,739,152号に記載の式Iおよび米国特許第5,856,346号に記載の式Iに相当する化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、エステル、異性体、立体異性体、結晶形態および非晶質形態を挙げることができる。

【0022】

短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、血漿中半減期が約30分、15分、10分、5分または2分未満、好ましくは約10分未満、より好ましくは約5分未満、最も好ましくは約2分未満のものを挙げることができる。短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、活性の発現が迅速であり、活性の消失も迅速である。短時間作用型薬物は、定常血漿薬物濃度に急速に到達し（例えば、薬物投与開始後、約1時間、45分、30分、15分、10分または5分未満以内）、また急速に消去される（例えば、薬物投与終了後、約5時間、3時間、1時間、30分、15分、10分、5分、3分、2分、1分または30秒以内）。活性の完全な消失に要する時間は、約1時間、45分、30分、15分、10分、5分、3分、2分または1分以内、好ましくは5～15分以内を挙げることができる。短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、好ましくは、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである。

【0023】

本発明に係る方法は、対象において所望の血圧が達成されるように、医薬組成物の投薬量を、初回量から維持量まで複数回の投薬調節により用量設定する工程を含んでよい。初回量は、1時間あたり約0.1～20mg、好ましくは1時間あたり約1～2mgのクレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを挙げることができる。維持量は、1時間あたり約0.1～50mg、1～32mg、1～16mgまたは4～6mgのクレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを挙げることができる。投薬調節間の時間間隔は、約1～30分、好ましくは2～20分、より好ましくは約5～10分である。各投薬調節は、好ましくは2倍未満である。

【0024】

脳卒中は、虚血性または出血性であってよい。虚血性脳卒中は、血栓または塞栓に起因するものであってよく、これらの血栓または塞栓は心臓で発生したものであってよい。虚血性脳卒中は、一過性の虚血性発作であってよい。また虚血性脳卒中は、完全前方循環梗塞（TACI）、部分的前方循環梗塞（PACI）、ラクナ梗塞（LACI）、または後方循環梗塞（POCI）であってよい。出血性脳卒中は、脳内出血に起因するものであってよく、脳内出血は脳実質内出血または脳実質外出血であってよい。脳実質内出血は、柔組織内（intraparenchymal）出血または脳室内出血であってよい。脳実質外出血は、硬膜外出血、硬膜下出血またはくも膜下出血であってよい。特に、頭蓋内出血は、脳内出血（ICH）であってよい。さらに、脳卒中は、右半球脳卒中、左半球脳卒中、小脳脳卒中および脳幹脳卒中からなる群から選択されてよい。

【0025】

本発明に係る方法において、脳卒中損傷は、神経学的悪化（または神経学的機能低下）であってよく、脳卒中後、約3ヶ月、1ヶ月、1週間、2日または1日以内に生じるものであってよい。脳卒中損傷は、例えば、血腫によって引き起こされる脳の傷害であってよい。血腫は、帽状腱膜下血腫、頭血腫、硬膜外血腫、硬膜下血腫、くも膜下血腫または耳血腫であってよい。脳卒中損傷の低減は、例えば、脳血腫の膨張（または大きさ）の低減であってよい。また脳卒中損傷は、脳浮腫、脳梗塞、脳梗塞の出血性変化、血管損傷または再発性脳卒中であってよい。再発性脳卒中は、脳卒中後、約6ヶ月、3ヶ月、1ヶ月、2週間または1週間以内に生じるものであってよい。さらに、脳卒中損傷は、低酸素症、体温上昇、低血糖症、高血糖症または死であってよく、脳卒中後、約3ヶ月、1ヶ月、1

週間、2日または1日以内に生じる場合がある。いくつかの実施形態において、脳卒中損傷は、永続的である。

【0026】

短時間作用型ジヒドロピリジン化合物の投与を中止すると、対象の血圧を処置前のレベルに、例えば、約30分、20分、15分、10分、5分または3分以内、好ましくは約15分以内、より好ましくは約10分以内、最も好ましくは約5分以内に回復させることができる。1分というクレビジピンの半減期により、クレビジピンの中止から約5～15分以内に血圧が処置前のレベルに回復するとともに、作用の迅速な消失がもたらされる。

【0027】

対象は哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、ブタまたはヒトであり、好ましくはヒトである。対象は、雄でも雌でもよい。対象は、50歳、55歳、60歳または65歳を下らない年齢、好ましくは55歳を下らない年齢を挙げることができる。対象は、重症高血圧症および／または動脈性高血圧症に罹患している場合がある。対象において、収縮期血圧は、約160 mmHg、180 mmHg、185 mmHg、220 mmHgもしくは230 mmHgを下らない値を挙げることができ、および／または拡張期血圧は、約105 mmHg、110 mmHg、120 mmHgもしくは140 mmHgを下らない値を挙げることができる。

【0028】

対象は、高血圧性脳症、大動脈解離、急性腎不全、急性肺水腫または急性心筋梗塞に罹患している場合がある。また対象は、心房細動、糖尿病、脳卒中の家族歴、脳卒中の既往歴、一過性虚血発作の既往歴、心臓病、高コレステロールまたは鎌状赤血球貧血を有する場合がある。

【0029】

対象は、血栓症に罹患している場合がある。血栓症は、大血管疾患の場合もあり、小血管疾患の場合もある。大血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、血管狭窄、大動脈、頸動脈もしくは椎骨動脈の解離、血管壁の炎症性疾患、非炎症性脈管障害、もやもや病、または線維筋性形成異常の場合がある。血管壁の炎症性疾患は、高安動脈炎、巨細胞動脈炎および脈管炎からなる群から選択されてよい。小血管疾患は、脂肪硝子変性、類線維素変性または微小アテロームである場合がある。

【0030】

対象は、降圧薬または抗凝固薬を服用している場合がある。降圧薬は、例えば、チアジド系利尿薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬、β遮断薬またはアンジオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストであり得る。抗凝固薬は、ワルファリン、アスピリンまたは抗血小板薬であってよい。

【0031】

クレビジピンは、有効性（血圧を目標レベルに迅速に低減する能力）と、安全性（行き過ぎた低血圧を防止する能力、ならびに毒性および副作用がないこと）と、正確性（行き過ぎを防止する一方で血圧を目標レベルに到達させ維持する能力、および用量設定を完了できる速度）との最適なバランスを提供することから、理想的な非経口降圧薬である。加えて、先在もしくは併発の肝臓または腎臓障害を有する患者には、腎臓的もしくは肝臓的に代謝される薬剤は適切でない。

【0032】

クレビジピンは、その迅速な発現と消失により、臨床状況での決定にしたがって迅速に投薬量を上方調節および下方調節可能な方法で用量設定することができ、超低血圧の危険性を実質的に低減することができる。このことは、血行力学的に不安定な患者にとって特に重要である。クレビジピンは、血液および組織のエステラーゼによって迅速に代謝され、組織に蓄積しない。したがって、肝臓および腎臓に障害を有する患者に対しても安全に投与することができる。

【0033】

用語「有効量」は、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物（例えばクレビジピン）を含

10

20

30

40

50

む医薬組成物が所定の目的（例えば、脳卒中損傷の低減および／または血圧の低下）を達成するために必要な量を指す。短時間作用型ジヒドロピリジン化合物（例えばクレビジピン）を含む医薬組成物の有効量は、所定の目的、対象の身体的特徴、脳卒中損傷および／もしくは高血圧の性質および重症度、関係するもしくは無関係の医学的状态の存在、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物の性質、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物（例えばクレビジピン）を含む組成物、対象への薬物の投与手段、ならびに投与経路に依存して変動する場合がある。所与の対象に対する特定の投薬量は、一般に、医師の判断によって設定することができる。医薬組成物は、単回用量または複数回用量で、対象に投与されてよい。

【0034】

10

医薬組成物は、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを、約0.001～20 mg/mL、0.005～1 mg/mL、0.01～1 mg/mLまたは0.05～0.5 mg/mL、好ましくは0.5 mg/mL含むことができる。医薬組成物は、さらに、薬学的に許容される担体または希釈剤を含む場合がある。医薬組成物に適した担体、希釈剤および賦形剤は、当該分野で周知である。適切な医薬組成物としては、米国特許第5,856,346号、同第5,739,152号および同第6,350,877号ならびに国際特許出願PCT/US09/004399および同PCT/US09/52127に記載されている製剤（例えば、溶液およびエマルジョン）を挙げることができる。

【0035】

20

医薬組成物のpHは、約5.6～10.0、好ましくは6.0～8.8、より好ましくは6.5～8.0を挙げることができる。例えば、pHは、約6.2、6.5、6.75、7.0または7.5であってよい。

【0036】

医薬組成物は、エマルジョン、エマルジョンからの凍結乾燥材料、または再構成用濃縮物（自己乳化系）であってよい。好ましくは、医薬組成物は、エマルジョンである。エマルジョンは、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物と、脂質と、乳化剤と、水または緩衝液とを含むものであってよい。脂質は、約2～30 % mg/mLで存在する場合があり、大豆油、ベニバナ種子油、オリーブ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、ピーナッツ油、コーン油、中鎖トリグリセリド、トリアセチン、プロピレングリコールジエステル、モノグリセリド、およびそれらの2種以上の混合物からなる群から選択されるものであってよい。乳化剤は、約0.2～2 mg/mLで存在する場合があり、卵黄リン脂質、大豆リン脂質、合成ホスファチジルコリン、精製ホスファチジルコリンおよび水添ホスファチジルコリン、ならびにそれらの2種以上の混合物からなる群から選択されるものであってよい。

30

【0037】

また医薬組成物は、抗菌剤、浸透圧調節剤、酸化防止剤および／または乳化助剤を含むものであってよい。抗菌剤は、約0.01～1 mg/mLで存在する場合があり、ベンジルアルコール、EDTA、アスコルビン酸ナトリウム、クエン酸、ならびにそれらの混合物、誘導体および塩からなる群から選択されるものであってよい。浸透圧調節剤は、約2～3 mg/mLで存在するものであってよい。酸化防止剤は、約0.01～1 mg/mLで存在するものであってよく、アスコルビン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、没食子酸プロピル、トコフェロール、およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されるものであってよい。乳化助剤は、約0.01～2 mg/mLで存在し、グリセロール（またはグリセリン）、ポロキサマー、クレモフォア（Cremonophor；商標）、ポロキサミン、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、トコフェロールPEGサクシネート、コール酸、デオキシコール酸、オレイン酸、およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されるものであってよい。

40

50

【0038】

本発明に係る医薬組成物は、例えば、経口、舌下、鼻腔内、眼内、直腸、経皮、粘膜、局所または非経口投与用に製剤化することができる。非経口投与としては、皮内、皮下（s. c.、s. q.、sub-Q、Hypo）、筋肉内（i. m.）、静脈内（i. v.）、腹腔内（i. p.）、動脈内、髄内、心臓内、関節内（関節）、関節滑液嚢内（関節滑液領域）、頭蓋内、髄腔内およびくも膜下（髄液）を挙げることができる。薬物製剤の非経口注射または注入に適する任意の装置を、そのような投与のために使用することができる。例えば、医薬組成物は、無菌プレフィルドシリンジに収容してもよい。

【0039】

本発明によれば、医薬組成物は、好ましくは非経口投薬形態で、より好ましくは静脈内投薬形態で対象に投与される。静脈内投薬形態は、ボラス静脈内投薬形態または持続静脈内注入投薬形態、好ましくは持続静脈内注入投薬形態を挙げることができる。

【0040】

持続静脈内注入投薬形態で投与する場合、医薬組成物の投与量としては、約0.1～100 μ g、0.1～50 μ g、0.1～25 μ g、0.1～10 μ g、0.1～7.5 μ g、0.1～5 μ g、0.1～2.5 μ g、0.1～2 μ g、0.1～1 μ gまたは0.1～0.5 μ g（1分あたり体重1kgあたり）のクレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを挙げることができ、例えば、約0.1 μ g/kg/分、0.5 μ g/kg/分、1 μ g/kg/分、2 μ g/kg/分、5 μ g/kg/分、7.5 μ g/kg/分、10 μ g/kg/分、15 μ g/kg/分、20 μ g/kg/分、25 μ g/kg/分または30 μ g/kg/分を挙げることができる。好ましくは約1～10 μ g/kg/分を挙げることができる。医薬組成物は、少なくとも約0.1時間、0.2時間、0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、3.5時間または4時間の一定期間、連続的に投与することができる。

【0041】

いくつかの実施形態においては、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を有効量含む医薬が提供される。医薬は、脳卒中損傷の低減および／または血圧の低下に有用である。短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、好ましくは、短い血漿中半減期を有する（例えば、約30分、15分、10分、5分または2分未満）。短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、好ましくは、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである。

【0042】

医薬は、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを、約0.001～20 mg/mL、0.005～1 mg/mL、0.01～1 mg/mLまたは0.05～0.5 mg/mL、好ましくは約0.5 mg/mL含む場合がある。医薬は、さらに、薬学的に許容される担体または希釈剤を含んでもよい。

【0043】

医薬は、脂質および乳化剤を含むエマルジョンであってよい。脂質は、約2～30 % m g/mLで存在してよい。乳化剤は、約0.2～2 mg/mLで存在してよい。

【0044】

医薬は、さらに、抗菌剤、浸透圧調節剤、酸化防止剤および乳化助剤からなる群から選択される1または複数の薬剤を含むことができ、これらの薬剤は、それぞれ、約0.01～1 mg/mL、2～3 mg/mL、0.01～1 mg/mLおよび0.01～2 mg/mLで存在する場合がある。

【0045】

医薬のpHは、約5.6～10.0、好ましくは約6.0～8.8、より好ましくは約6.5～8.0を挙げることができる。pHは、例えば、約6.2、6.5、6.75、7.0または7.5を挙げることができる。医薬は、無菌プレフィルドシリンジに収容されてもよい。

【0046】

10

20

30

40

50

いくつかの他の実施形態においては、本発明に係る医薬を製造する方法が提供される。当該製造方法は、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を、薬学的に許容される担体または希釈剤とともに含む場合がある。また、当該製造方法は、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物を、脂質、乳化剤および水と混合する工程を含んでよい。短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、短い血漿中半減期を有するものであってよい（例えば、約30分、15分、10分、5分または2分未満）。好ましくは、短時間作用型ジヒドロピリジン化合物は、クレビジピンまたはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである。当該方法は、さらに、抗菌剤、浸透圧調節剤、酸化防止剤および乳化助剤からなる群から選択される1または複数の薬剤を添加する工程、混合物のpHを約6.0～8.8に調節する工程、ならびに／または医薬を無菌プレフィルドシリンジ内に配置する工程を含んでよい。

10

【0047】

本明細書で使用される用語「約」は、測定可能な値（例えば、量、割合など）を指すとき、特定の値から±20%または±10%、より好ましくは±5%、さらに好ましくは±1%、よりさらに好ましくは±0.1%の変動を包含することを意味し、したがって変動は適正なものである。

【0048】

本明細書で引用される全ての文献、書物、マニュアル、論文、特許、公開特許出願、指針、要約および他の参考文献は、参照により、その全体が組み込まれる。本発明の他の実施形態は、本明細書に開示された発明の詳細な説明および実施内容を考慮することで、当業者には明らかであろう。本明細書の詳細な説明および例は、例示と見做されものにすぎず、本発明の真の範囲および趣旨は、以下の特許請求の範囲に示されるものであることが意図されている。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/031449

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4418 A61K9/107
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ERICKSON ABBIE L ET AL: "Cleveldipine: A Short-Acting Intravenous Dihydropyridine Calcium Channel Blocker for the Management of Hypertension", PHARMACOTHERAPY, vol. 30, no. 5, May 2010 (2010-05), pages 515-528, XP009160696, ISSN: 0277-0008 abstract Clinical Trials; page 529 page 530; table 3 Safety and Tolerability; page 525 Ongoing Studies; page 526 ----- -/--	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 June 2012

Date of mailing of the international search report

06/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baumgärtner, Heike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/031449

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 856 346 A (ANDERSSON KJELL HJALMAR [SE] ET AL) 5 January 1999 (1999-01-05) abstract page 1, paragraph 1 column 1, paragraphs 1, 2; claims 1-8 -----	1-20
X,P	EP 2 386 544 A1 (LESVI S L LAB [ES]) 16 November 2011 (2011-11-16) abstract paragraph [0004] -----	1-20
E	WO 2012/051116 A1 (MEDICINES COMPANY [US]; RAJESHWAR MOTHERAM [US]; WILLIAMS GREGORY CHAR) 19 April 2012 (2012-04-19) paragraph [0002] paragraphs [00042], [00043]; claim 1 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/031449

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5856346	A	05-01-1999	AT 194330 T	15-07-2000
			AU 685532 B2	22-01-1998
			BR 9407946 A	26-11-1996
			CA 2174969 A1	11-05-1995
			CN 1137269 A	04-12-1996
			CZ 9601273 A3	11-09-1996
			DE 69425152 D1	10-08-2000
			DE 69425152 T2	22-03-2001
			DK 0726894 T3	23-10-2000
			EG 20539 A	31-07-1999
			EP 0726894 A1	21-08-1996
			ES 2150544 T3	01-12-2000
			FI 961914 A	06-05-1996
			GR 3034469 T3	29-12-2000
			HK 1013292 A1	08-12-2000
			HU 215591 B	28-01-1999
			IL 111127 A	21-11-2000
			IS 4218 A	06-05-1995
			JP 3712209 B2	02-11-2005
			JP H09504542 A	06-05-1997
			NO 961776 A	02-05-1996
			NZ 275915 A	24-04-1997
			PL 314128 A1	19-08-1996
			PT 726894 E	31-10-2000
			RU 2139278 C1	10-10-1999
			SK 55996 A3	04-12-1996
			US 5856346 A	05-01-1999
			WO 9512578 A1	11-05-1995
			ZA 9407570 A	29-05-1995

EP 2386544	A1	16-11-2011	NONE	

WO 2012051116	A1	19-04-2012	US 2012088804 A1	12-04-2012
			WO 2012051116 A1	19-04-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72)発明者 ウィリアム・グレゴリー・チャールズ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07924 バーナーズビル オールドコロニーロード
50

Fターム(参考) 4C076 AA17 BB11 CC11 EE51 FF67 FF68 FF70
4C084 AA17 AA19 MA22 MA66 NA06 NA10 NA14 ZA36 ZA42 ZC75
4C086 AA01 AA10 BC26 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA22 MA66
NA06 NA10 NA14 ZA36 ZA42 ZC75